

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 76 01560

⑤④ Nouveaux indoles substitués, leur procédé de préparation et leur application comme médicament.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 31/395; C 07 D 209/10, 227/04, 403/12, C 07 D 413/12.

②② Date de dépôt 21 janvier 1976, à 15 h 23 mn.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 33 du 19-8-1977.

⑦① Déposant : ROUSSEL-UCLAF, résidant en France.

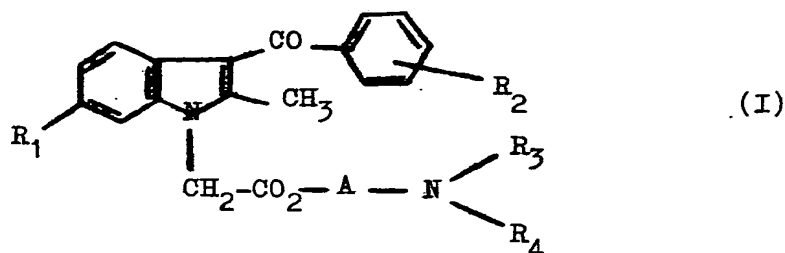
⑦② Invention de :

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire :

La présente invention, à la réalisation de laquelle ont participé Messieurs ALLAIS André, MEIER Jean et DERAEDT Roger, concerne de nouveaux indoles substitués, leur procédé de préparation et leur application comme médicament.

5 L'invention a pour objet les composés de formule (I) :



dans laquelle $-R_1$ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle, un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical alcoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

$-R_2$, en position 2,3 ou 4, représente un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle, un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alcoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical alcoylthio renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

$-A$ représente soit un radical alcoyle linéaire de formule $(CH_2)_n$, n représentant un nombre entier pouvant varier de 2 à 5, soit un radical alcoyle ramifié renfermant de 3 à 5 atomes de carbone.

et, ou bien R_3 et R_4 identiques ou différents représentent un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ou bien R_3 et R_4 forment ensemble avec l'atome d'azote un radical hétérocyclique choisi parmi les radicaux pipéridinyle, pyrrolidinyle, morpholinyle ou pipérazinyle éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

Lorsque R_1 ou R_2 représente un atome d'halogène, il s'agit de préférence d'un atome de chlore ou de brome.

Lorsque R_1 , R_2 , R_3 ou R_4 représente un radical alcoyle, il s'agit de préférence d'un radical méthyle, éthyle, n-propyle ou n-butyle.

Lorsque R_1 ou R_2 représente un radical alcoxy il s'agit de préférence du radical méthoxy, éthoxy n-propoxy ou n-butoxy.

- n représente de préférence le nombre 2, 3 ou 4.

5 - Lorsque A représente un radical alcoyle ramifié, il s'agit de préférence du radical isopropyle.

Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer ceux formés avec des acides minéraux, tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique ou phosphorique ou des acides sulfoniques tels que les acides méthanesulfonique ou paratoluènesulfonique.

10 L'invention a notamment pour objet les composés de formule I pour lesquels R_1 représente un radical méthoxy ainsi que leurs sels d'addition avec les acides, ceux pour lesquels n représente le nombre 2 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides, ceux pour lesquels R_2 représente un radical méthoxy ainsi que leurs
15 sels d'addition avec les acides, ceux pour lesquels R_2 représente un atome de chlore ainsi que leurs sels d'addition avec les acides, ceux pour lesquels R_3 et R_4 représentent un radical alcoyle ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et en particulier, ceux pour lesquels R_3 et R_4 représentent un radical méthyle ainsi que
20 leurs sels d'addition avec les acides et ceux pour lesquels R_3 et R_4 représentent le radical éthyle ainsi que leurs sels d'addition avec les acides, ainsi que les composés de formule I pour lesquels R_3 et R_4 forment ensemble un radical pyrrolidinyle ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

25 Parmi les composés de l'invention, on peut citer tout particulièrement les composés de formule I dont les noms suivent :

- le 6-méthoxy 3-(-4-méthoxy phényl carbonyl)2-méthyl 1 [1H]-indole
acétate de 2-(diméthylamino) éthyle ainsi que ses sels d'addition avec les acides et notamment son chlorhydrate.

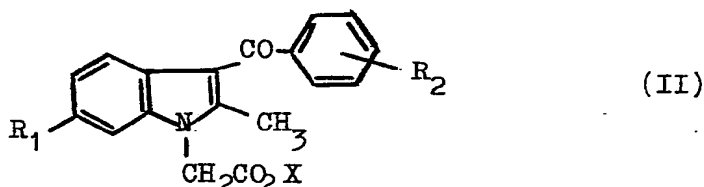
30 - le 6-méthoxy 3-(-4-chlorophényl carbonyl) 2-méthyl 1 [1H]indole
acétate de 2-(diméthylamino) éthyle ainsi que ses sels d'addition avec les acides et notamment son chlorhydrate.

- le 6-méthoxy 3-(4-chlorophényl carbonyl) 2-méthyl 1 [1H] indole
acétate de 2(-diéthylamino)éthyle ainsi que ses sels d'addition
35 avec les acides et notamment son chlorhydrate.

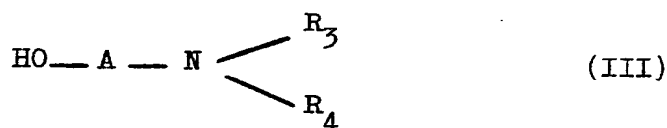
- le 6-méthoxy 3-(4-chlorophényl carbonyl)2-méthyl 1 [1H] indole
acétate de 2-pyrrolidino éthyle ainsi que ses sels d'addition avec

- les acides et notamment son chlorhydrate, ainsi que le 6-méthoxy 3-(-4-méthoxy phényl carbonyl)2-méthyl 1 [1H] indole acétate de 2-(morpholino) éthyle et le 6-méthoxy 3-(-4-méthoxy phényl carbonyl) 2-méthyl 1 [1H] indole acétate de 2(4-méthyl pipérazino) éthyle ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule I, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule II :



- dans laquelle R_1 et R_2 conservent leur signification précédente et X représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, avec un composé de formule III :



- dans laquelle A, R_3 et R_4 conservent leur signification précédente, pour obtenir le composé de formule I correspondant que l'on soumet si désiré à l'action d'un acide pour en former le sel. X représente de préférence le radical méthyle, éthyle, n-propyle ou n-butyle.

- On opère de préférence au sein d'un solvant organique à une température comprise entre 50° et 200°C, et en présence d'un agent alcalin tel qu'un hydrure, un amidure ou un alcoolate alcalin.

- Les produits de formule II utilisés comme produits de départ sont en général connus et peuvent être préparés par exemple selon le procédé indiqué dans le brevet français 1584808.

- Les composés de formule I, ainsi que leurs sels, présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques et notamment une activité analgésique remarquable qui justifient leur utilisation en thérapeutique. L'invention a donc pour objet les composés de formule I ainsi que leurs sels avec les acides thérapeutiquement

compatibles, à titre de médicaments.

L'invention a notamment pour objet à titre de médicaments le 6-méthoxy 3-(-4-méthoxy phényl carbonyl) 2-méthyl 1 [1H] indole acétate de 2-(diméthylamino) éthyle ainsi que ses sels d'addition
5 avec les acides thérapeutiquement compatibles et notamment son chlorhydrate.

Les médicaments objets de l'invention peuvent être utilisés dans le traitement des algies musculaires, articulaires ou nerveuses, des douleurs dentaires et des migraines.

10 L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant, comme principe actif, les médicaments définis ci-dessus.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses.

15 Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, ou
20 les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels, et les préparations en aérosols ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tel que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux
25 ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, et les conservateurs.

La posologie varie notamment en fonction de la voie d'administration de l'affection traitée et du sujet en cause.

30 Par exemple, chez l'adulte, elle peut varier entre 20 mg et 2 g de principe actif par jour, par voie buccale.

Il va être donné maintenant à titre non limitatif, des exemples de mise en oeuvre de l'invention :

Exemple 1 : Chlorhydrate de 6-méthoxy 3-(4-méthoxy phényl carbonyl) 2-méthyl 1 [1H] indole acétate de 2-(diméthylamino) éthyle.
35

On introduit sous agitation et sous courant d'azote 7,5 g de 6-méthoxy 3-(4-méthoxy phényl carbonyl) 2-méthyl 1 [1H] indole acétate de méthyle dans une solution renfermant 50 cm³ de diméthyl-

amino-éthanol et 50 cm³ de toluène anhydre. On chauffe de façon à distiller le toluène et on laisse refroidir vers 50°C. On ajoute alors 150 mg d'une suspension huileuse à 50 % d'hydruure de sodium. On maintient le mélange réactionnel à la température de 100°C environ pendant quatre heures. On laisse refroidir le mélange réactionnel vers 20°C, ajoute 100 cm³ de chlorure de méthylène et lave à l'eau. On décante, on extrait la phase aqueuse au chlorure de méthylène, et lave les phases organiques à l'eau.

On sèche, amène à sec et obtient ainsi 6,33 g d'un produit que l'on dissout dans 15 cm³ d'éthanol. On ajoute 3,05 cm³ d'acide chlorhydrique éthanolique anhydre 5,17 N. On laisse refroidir au bain de glace. On essore, lave les cristaux obtenus à l'éthanol et les sèche. On obtient ainsi 5,47 g d'un produit que l'on purifie par cristallisation pour obtenir 4,985 g de chlorhydrate de 6-méthoxy 3-(4-méthoxy phényl carbonyl) 2-méthyl 1 [1H] indole acétate de 2-(diméthylamino) éthyle fondant à 197° - 198°C.

Exemple 2 : Chlorhydrate de 6-méthoxy 3-(4-chlorophényl carbonyl) 2-méthyl 1 [1H] indole acétate de 2-(diméthylamino) éthyle.

En opérant de la même façon que dans l'exemple 1, au départ du 6-méthoxy 3-(4-chloro phényl carbonyl) 2-méthyl 1 [1H] indole acétate de méthyle et de diméthylamino éthanol, on obtient le chlorhydrate de 6-méthoxy 3-(4-chloro phényl carbonyl) 2-méthyl 1 [1H] indole acétate de 2-(diméthylamino) éthyle fondant à 197°C.

Exemple 3 : Chlorhydrate de 6-méthoxy 3-(4-chloro phényl carbonyl) 2-méthyl 1 [1H] indole acétate de 2-(diéthylamino) éthyle.

En opérant de la même façon qu'à l'exemple 1, au départ du 6-méthoxy 3-(4-chloro phényl carbonyl) 2-méthyl 1 [1H] indole acétate de méthyle et du diéthylamino éthanol, on obtient le chlorhydrate de 6-méthoxy 3-(4-chloro phényl carbonyl) 2-méthyl 1 [1H] indole acétate de 2-diéthylamino éthyle fondant à 167° - 171°C.

Exemple 4 : Chlorhydrate de 6-méthoxy 3-(4-chloro phényl carbonyl) 2-méthyl 1 [1H] indole acétate de 2-(pyrrolidino) éthyle.

En opérant de la même façon que dans l'exemple 1, au départ du 6-méthoxy 3-(4-chloro phényl carbonyl) 2-méthyl 1 [1H] indole acétate de méthyle et du pyrrolidino éthanol, on obtient le chlorhydrate de 6-méthoxy 3-(4-chloro phényl carbonyl) 2-méthyl 1 [1H] indole acétate de 2(pyrrolidino) éthyle fondant à 156°C.

Exemple 5 : Etude pharmacologique du chlorhydrate du 6-méthoxy 3-(-4-méthoxy phényl carbonyl) 2-méthyl 1 [TH] indole acétate de 2-(diméthylamino) éthyle.

Etude de l'activité analgésique :

5 Le test employé est basé sur le fait signalé par R. KOSTER et Coll., (Fed. Proc. 1959, 18, 412) selon lequel l'injection intrapéritonéale d'acide acétique provoque, chez la souris, des mouvements répétés d'étirement et de torsion pouvant persister pendant plus de six heures. Les analgésiques préviennent ou dimi-
10 nuent ce syndrome qui peut donc être considéré comme l'extériorisation d'une douleur abdominale diffuse.

On utilise une solution d'acide acétique à 1 % dans l'eau, la dose déclenchant le syndrome est dans ces conditions de 0,01 cm³/g, soit 100 mg/Kg d'acide acétique.

15 Le produit étudié est administré par voie buccale une demi-heure avant l'injection d'acide acétique, les souris étant à jeun depuis la veille de l'expérience.

Les étirements sont observés et comptés, pour chaque souris, pendant une période d'observation de quinze minutes commençant
20 aussitôt après l'injection d'acide acétique.

Les résultats sont exprimés au moyen de la DA₅₀, c'est-à-dire la dose qui permet d'obtenir une diminution de 50 % du nombre des étirements par rapport aux animaux témoins.

La DA₅₀ trouvée a été de 1 mg/Kg.

25 Exemple 6 : Compositions pharmaceutiques.

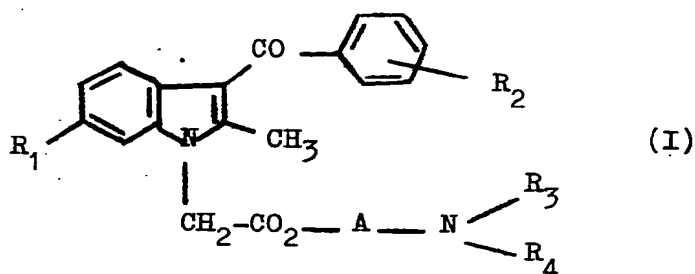
On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- produit de l'exemple 1 : 20 mg.
- Excipient q.s. pour un comprimé terminé à 200 mg.
- détail de l'excipient : (lactose, talc, amidon, stéarate de
30 magnésium).

BEST AVAILABLE COPY

RE V E N D I C A T I O N S

1. Les composés de formule (I) :



dans laquelle $-R_1$ représente un atome d'hydrogène, un atome
5 d'halogène, un radical trifluorométhyle, un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical alcoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

$-R_2$, en position 2, 3 ou 4, représente un atome d'halogène,
un radical trifluorométhyle, un radical alcoyle renfermant de 1
10 à 8 atomes de carbone, un radical alcoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical alcoylthio renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

$-A$ représente soit un radical alcoyl linéaire de
formule $(CH_2)_n$, n représente un nombre entier pouvant varier de
15 2 à 5, soit un radical alcoyle ramifié renfermant de 3 à 5 atomes de carbone.

et, ou bien R_3 et R_4 identiques ou différents représentent
un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ou bien
 R_3 et R_4 forment ensemble avec l'atome d'azote un radical
20 hétérocyclique choisi parmi les radicaux pipéridinyle, pyrrolidinyle, morpholinyle ou pipérazinyle éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

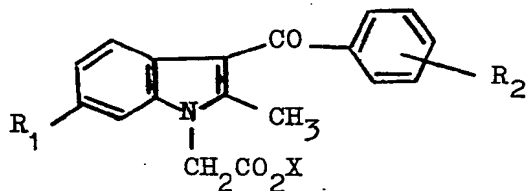
2. Les composés de formule I tels que définis à la revendication 1
25 pour lesquels R_1 représente un radical méthoxy ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

3. Les composés de formule 1 tels que définis à la revendication 1
ou 2 pour lesquels n représente le nombre 2 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

30 4. Les composés de formule I tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3 pour lesquels R_2 représente un radical méthoxy ainsi

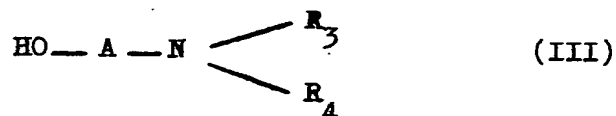
que leurs sels d'addition avec les acides.

5. Les composés de formule I tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3 pour lesquels R_2 représente un atome de chlore ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.
- 5 6. Les composés de formule I tels que définis à la revendication 1, 2, 3, 4 ou 5 pour lesquels R_3 et R_4 représentent un radical alcoyle ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.
7. Les composés de formule I tels que définis à la revendication 6 pour lesquels R_3 et R_4 représentent un radical méthyle ainsi que
- 10 leurs sels d'addition avec les acides.
8. Les composés de formule I tels que définis à la revendication 6 pour lesquels R_3 et R_4 représentent le radical éthyle ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.
9. Les composés de formule I tels que définis à la revendication
- 15 1, 2, 3, 4 ou 5 pour lesquels R_3 et R_4 forment ensemble un radical pyrrolidinyle ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.
10. Les composés de formule I dont les noms suivent :
 - le 6-méthoxy 3-(-4-méthoxy phényl carbonyl) 2-méthyl 1 $[1H]$ indole
 - 20 acétate de 2-(diméthylamino) éthyle ainsi que ses sels d'addition avec les acides et notamment son chlorhydrate.
 - le 6-méthoxy 3-(-4-chloro phényl carbonyl) 2-méthyl 1 $[1H]$ indole
 - acétate de 2-(diméthylamino) éthyle ainsi que ses sels d'addition
 - avec les acides et notamment son chlorhydrate.
 - le 6-méthoxy 3-(4-chloro phényl carbonyl) 2-méthyl 1 $[1H]$ indole
 - 25 acétate de 2-(diéthylamino) éthyle ainsi que ses sels d'addition avec les acides et notamment son chlorhydrate.
 - le 6-méthoxy 3-(4-chloro phényl carbonyl) 2-méthyl 1 $[1H]$ indole
 - acétate de 2-pyrrolidino éthyle ainsi que ses sels d'addition avec les acides et notamment son chlorhydrate.
 - 30 11. Procédé de préparation des composés de formule I tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule II;



(II)

dans laquelle R_1 et R_2 conservent leur signification précédente et X représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, avec un composé de formule III:



- 5 dans laquelle A, R_3 et R_4 conservent leur signification précédente, pour obtenir le composé de formule I correspondant que l'on soumet si désiré à l'action d'un acide pour en former le sel.
12. A titre de médicaments les composés définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10 ainsi que leurs sels d'addition avec les
- 10 acides thérapeutiquement compatibles.
13. A titre de médicaments le 6-méthoxy 3-(-4-méthoxy phényl carbonyl) 2-méthyl 1 [1H] indole acétate de 2-(diméthylamino) éthyle ainsi que ses sels d'addition avec les acides thérapeutiquement compatibles et notamment son chlorhydrate.
- 15 14. Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament défini à la revendication 12.
15. Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament défini à la revendication 13.